

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-252237

(43) 公開日 平成7年(1995)10月3日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 237/22				
A 6 1 K 31/50	ACB			
C 0 7 D 401/12	237			
// (C 0 7 D 401/12				
213:06				

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-9398	(71) 出願人	000003986 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
(22) 出願日	平成7年(1995)1月25日	(72) 発明者	谷川 啓造 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学 工業株式会社中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平6-6541	(72) 発明者	松本 貴志 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学 工業株式会社中央研究所内
(32) 優先日	平6(1994)1月25日	(72) 発明者	松本 浩郎 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学 工業株式会社中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

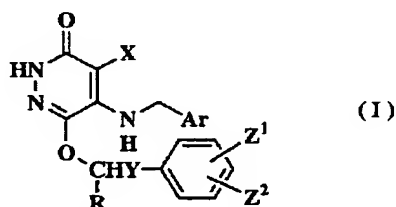
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリダジノン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式 (I) で表されるピリダジノン誘導体及びそれを含有する抗血小板剤。

【化1】



〔式中 R は、水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。X は、水素原子、塩素原子又は臭素原子を示す。Ar は、ピリジル基又はフェニル基を示す。該フェニル基は、OR' (R' は、水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) 及び A { A は、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基又は OR' (R' は水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) を示す。} で置換されている。Y は、直鎖上の炭素原子の 1 つが 1 個の OR' 基 (R' は上記に同じ。) で置換されている C₁-C₈ アルキレンを示す。Z¹ 及び Z² は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基又は O

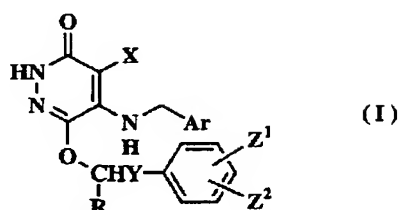
R' 基 (R' は上記に同じ。) を示す。]

【効果】 この化合物は強力な抗血小板作用を有し、かつ安全性に優れ、血栓性諸疾患の予防及び治療薬の活性成分に用いられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中 R は、水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。X は、水素原子、塩素原子又は臭素原子を示す。Ar は、ピリジル基又はフェニル基を示す。該フェニル基は、OR' (R' は、水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) 及び A {A は、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基又は OR' (R' は水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) を示す。} で置換されている。Y は、直鎖上の炭素原子の 1 つが 1 個の OR' 基 (R' は上記に同じ。) で置換されている C₁-C₄ アルキレンを示す。Z¹ 及び Z² は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基又は OR' 基 (R' は上記に同じ。) を示す。〕で表わされる 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩。

【請求項 2】 X が塩素原子又は臭素原子である請求項 1 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩。

【請求項 3】 Y が直鎖上の炭素原子の 1 つが 1 個の OH 基で置換されている C₁-C₄ アルキレンであり、Z¹ が水素原子、ハロゲン原子又は OR' 基 (R' は、水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) であり、Z² が水素原子である請求項 2 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩。

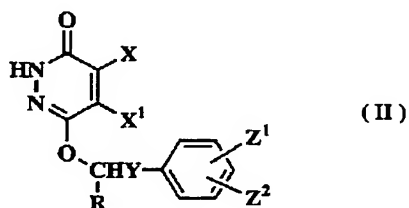
【請求項 4】 Y が直鎖上の炭素原子の 1 つが 1 個の OH 基で置換されている C₁-C₄ アルキレンである請求項 3 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩。

【請求項 5】 A が水素原子又は OR' (R' は水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) である請求項 4 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩。

【請求項 6】 Z¹ がフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である請求項 5 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩。

【請求項 7】 一般式 (II)

【化 2】



〔式中、R は、水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。X は、水素原子、塩素原子又は臭素原子を示す。X' は、塩素原子又は臭素原子を示す。Y は、直鎖上の炭素原子の 1 つが 1 個の OR' 基 (R' は、水素原子又は C₁-C₄ アルキ

ル基を示す。) で置換されている C₁-C₄ アルキレンを示す。Z¹ 及び Z² は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基又は OR' 基 (R' は上記に同じ。) を示す。〕で表される 5-ハロ-3 (2H)-ピリダジノン誘導体と一般式 (III)



〔式中、Ar は、ピリジル基又はフェニル基を示す。該フェニル基は、OR' (R' は上記に同じ。) 及び A {A は、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄ アルキル基又は OR' (R' は水素原子又は C₁-C₄ アルキル基を示す。) を示す。} で置換されている。〕で表されるアリールメチルアミン誘導体又はその塩を必要に応じ、脱酸剤の存在下反応させることを特徴とする請求項 1 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩の製造法。

【請求項 8】 請求項 1 記載の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体又はその塩を有効成分とする抗血小板剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗血小板作用を有する新規な 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩、並びにこれを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 血小板凝集は病態との関連の面に於て、血栓形成に重要な役割を演じていることが明らかにされている。血栓形成が原因として発症する血栓性諸疾患としては脳血栓症、肺血栓症、心筋梗塞、狭心症、末梢動脈閉塞症などが主要なものとして挙げられ、これらはいずれも有用な薬剤開発が必要とされている疾患領域である。これら血栓症の予防及び治療薬として血小板凝集阻害作用を有する抗血小板剤が注目されている。これまでアスピリンの効果が広く検討されており、さらに、最近になってチクロピジン、シロスタゾールが臨床開発されてきているが、活性ないし作用選択性が十分でなくさらに有用度の高い薬剤が望まれているのが現状である。

【0003】 また、前記の血栓症諸疾患の他に、血小板との関わりが示唆されている疾患が種々指摘されている。これらの疾患として、腎炎や癌細胞転移等が挙げられるが、最近になって血小板機能の抑制作用を有する抗血小板剤のこれらを中心とした疾患に対する予防、治療効果に関し、広く研究が行われつつある。〔ジャーナル・オブ・ロイヤル・カレッジ・オブ・フィジシャンズ (Journal of Royal College of Physicians)、7 巻、1 号、5~18 頁、1972 年；日本臨床、4 巻、6 号、130~136 頁、1988 年；アンチキャンサー・リサーチ (Anticancer Research)、6 巻、543~548 頁、1986 年参照)。

【0004】 本発明の一般式 (I) の 3 (2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩と公知文献に記載された化合

物との関係を以下に説明する。

(a) ドイツ特許公開公報1670169号(以下、文献aと言う)には、3(2H)-ピリダジノンの2位が水素原子、脂肪族、環状脂肪族、アラリファティック又は芳香族基で、4位が塩素原子、臭素原子で、5位がアルキルアミノ基を含むアミノ基で、及び6位が塩素原子、臭素原子、水酸基又はC₁-C₄アルコキシ基で置換された3(2H)-ピリダジノン誘導体の記載がある。

【0005】しかし、3(2H)-ピリダジノン誘導体の合成法、農薬用途、医薬、染料その他の中間体としての用途の記載があるのみで、実施例、化合物の例示及び医薬的活性についての記載もない。

(b) 日本公開特許公報、特開昭58-183675号(以下、文献bという)には、2位が低級アルキル基で、4位が水素原子で、5位が置換ないし無置換アニリノ基で及び6位が水酸基又は低級アルコキシ基で置換された3(2H)-ピリダジノン誘導体の記載がある。本3(2H)-ピリダジノン誘導体の用途としては、鎮痛作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗リウマチ作用が明示されているが、具体的薬理活性については記載がない。

【0006】(c) 日本公開特許公報、特開昭63-301870号、欧州特許公開公報275997号、米国特許4978665号(以下、文献cという)に本発明化合物に比較的類似した6-置換アルコキシ-5-置換ベンジルアミノ-3(2H)-ピリダジノン誘導体及びその抗SRSA剤としての用途が記載されている。

(d) 国際出願W0-91/16314号、欧州特許公開公報482208号、米国特許520323号(以下、文献dという)に本発明化合物に比較的類似した6-置換アルコキシ-5-置換アリールアミノ-3(2H)-ピリダジノン誘導体及びその血小板凝集阻害剤、強心剤、血管拡張剤、抗SRSA剤としての用途が記載されている。

【0007】本発明は抗血小板剤として血小板の病的活性化が関与して発症する血栓症などの予防及び治療薬の活性成分として有用な新規な3(2H)-ピリダジノン化合物ならびにその誘導体に関する。

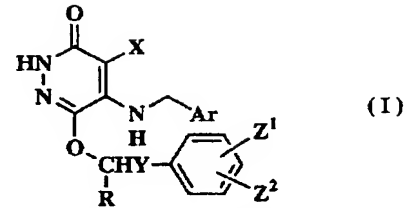
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は鋭意検討を行った結果、意外にも上記文献に開示されているいずれの化合物とも異なる本発明の3(2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩が、強力かつ広範囲の血小板凝集阻害スペクトラムを有し、かつ血管や心臓などに対する作用が弱く、頭痛、頭重、降圧、心悸亢進などの副作用が低く、作用選択性に優れ有用度の高い抗血小板剤であり、上述の各種血栓性諸疾患などの予防又は治療薬の活性成分になり得ることを見出し、本発明を完成した。

【0009】即ち、本発明は一般式(I)

【0010】

【化3】



【0011】〔式中Rは、水素原子又はC₁-C₄アルキル基を示す。Xは、水素原子、塩素原子又は臭素原子を示す。Arは、ピリジル基又はフェニル基を示す。該フェニル基は、OR' (R'は、水素原子又はC₁-C₄アルキル基を示す。)及びA {Aは、ハロゲン原子C₁-C₄アルキル基又はOR' (R'は水素原子又はC₁-C₄アルキル基を示す。)を示す。}で置換されている。〕

【0012】Yは、直鎖上の炭素原子の1つが1個のOR'基(R'は上記に同じ。)で置換されているC₁-C₈アルキレンを示す。Z'及びZ''は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基又はOR'基(R'は上記に同じ。)を示す。〕で表わされる3(2H)-ピリダジノン誘導体及びその塩並びにこれらを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

【0013】以下、上記一般式(I)の本発明化合物におけるR、R'、R''、X、Y、Z'、Z''及びArについて説明する。

【0014】R、R'及びR''はいずれも水素原子又は直鎖若しくは分枝鎖のC₁-C₄アルキル基であり、具体例として、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が挙げられる。

【0015】Xの具体例としては、水素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

【0016】Yは、直鎖上の炭素原子の1つが1個のOR'基(R'は上記に同じ。)で置換されているC₁-C₈アルキレンであり、具体例として、ヒドロキシメチレン、メトキシメチレン、エトキシメチレン、プロポキシメチレン、ブトキシメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、1-メトキシエチレン、2-メトキシエチレン、1-エトキシエチレン、2-エトキシエチレン、1-プロポキシエチレン、2-プロポキシエチレン、1-ブトキシエチレン、2-ブトキシエチレン、1-ヒドロキシプロピレン、2-ヒドロキシプロピレン、3-ヒドロキシプロピレン、1-メトキシプロピレン、2-メトキシプロピレン、3-メトキシプロピレン、1-エトキシプロピレン、2-エトキシプロピレン、3-エトキシプロピレン、1-プロポキシプロピレン、2-プロポキシプロピレン、3-プロポキシプロピレン、1-ブトキシプロピレン、2-ブトキシプロピレン、3-ブトキシプロピレン、1-ヒドロキシブチレン、2-ヒドロキシブチレン、3-ヒドロキシブチレン、4-ヒドロキシブチレン、1-メトキシブチレン、2-メトキシブチレン、3-メトキシブチレン、4-メ

トキシブチレン、1-エトキシブチレン、2-エトキシ
 ブチレン、3-エトキシブチレン、4-エトキシブチ
 レン、1-プロポキシブチレン、2-プロポキシブチ
 レン、3-プロポキシブチレン、4-プロポキシブチ
 レン、1-ブトキシブチレン、2-ブトキシブチレン、3
 -ブトキシブチレン、4-ブトキシブチレン、5-ヒド
 ロキシベンチレン、6-ヒドロキシヘキシレン、7-ヒ
 ドロキシヘプチレン、8-ヒドロキシオクチレン、1-
 ヒドロキシ-1-メチルメチレン、1-ヒドロキシ-2
 -メチルエチレン、2-エチル-1-ヒドロキシエチレ 10
 ン、1-ヒドロキシ-2-プロピルエチレン、2-ブチ
 ル-1-ヒドロキシエチレン、1-ヒドロキシ-2-ペ
 ンチルエチレン、2-ヘキシル-1-ヒドロキシエチレ
 ン、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン、1-エチル
 -2-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシ-1-プロ
 ピルエチレン、1-ブチル-2-ヒドロキシエチレン、
 2-ヒドロキシ-1-ペンチルエチレン、1-ヘキシル
 -2-ヒドロキシエチレン、1-ヒドロキシ-2-メチ
 ルプロピレン、2-エチル-1-ヒドロキシプロピレ
 ン、1-ヒドロキシ-2-プロピルプロピレン、2-ブ
 チル-1-ヒドロキシプロピレン、1-ヒドロキシ-3
 -メチルプロピレン、3-エチル-1-ヒドロキシプロ
 ピレン、1-ヒドロキシ-3-プロピルプロピレン、3
 -ブチル-1-ヒドロキシプロピレン、1-ヒドロキシ
 -2-メチルブチレン、2-エチル-1-ヒドロキシブ
 チレン、1-ヒドロキシ-2-プロピルブチレン、2-
 ブチル-1-ヒドロキシブチレン、1-ヒドロキシ-3
 -メチルブチレン、3-エチル-1-ヒドロキシブチレ
 ン、1-ヒドロキシ-3-プロピルブチレン、3-ブチ
 ル-1-ヒドロキシブチレン、2, 2-ジメチル-1-
 ヒドロキシエチレン、2, 2-ジエチル-1-ヒドロキ
 シエチレン、2, 2-ジイソプロピル-1-ヒドロキシ
 エチレン、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチレ
 ン、1, 1-ジエチル-2-ヒドロキシエチレン、1,
 1-ジイソプロピル-2-ヒドロキシエチレン、2, 2
 -ジメチル-1-ヒドロキシプロピレン、2, 2-ジエ
 チル-1-ヒドロキシプロピレン、1, 1-ジメチル-2
 -ヒドロキシプロピレン、3, 3-ジメチル-1-ヒドロキシ
 プロピレン、3, 3-ジエチル-1-ヒドロキシプロピ
 レン、3, 3-ジメチル-2-ヒドロキシプロピレン、
 3, 3-ジエチル-2-ヒドロキシプロピレン、1, 1
 -ジメチル-3-ヒドロキシプロピレン、1, 1-ジエ
 チル-3-ヒドロキシプロピレン、2, 2-ジメチル-3
 -ヒドロキシプロピレン、2, 2-ジエチル-3-ヒ
 ドロキシプロピレン、2, 2-ジメチル-1-ヒドロキ
 シブチレン、2, 2-ジエチル-1-ヒドロキシブチレ
 ン、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシブチレン、1,
 1-ジエチル-2-ヒドロキシブチレン、3, 3-ジメ
 チル-1-ヒドロキシブチレン、3, 3-ジエチル-1 50

-ヒドロキシブチレン、3, 3-ジメチル-2-ヒドロ
 キシブチレン、3, 3-ジエチル-2-ヒドロキシブチ
 レン、1, 1-ジメチル-3-ヒドロキシブチレン、
 1, 1-ジエチル-3-ヒドロキシブチレン、2, 2-
 ジメチル-3-ヒドロキシブチレン、2, 2-ジエチル
 -3-ヒドロキシブチレンなどが挙げられる。

【0017】Z'及びZ'の具体例としては、水素原子、フ
 ッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル
 基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル
 基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ヒドロキ
 シ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プ
 ロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキ
 シ基、t-ブトキシ基が挙げられる。

【0018】Arは、ピリジル基又はフェニル基を示す。
 該フェニル基は、OR' (R'は、水素原子又はC₁-C₄アルキ
 ル基を示す。)及びA (Aは、水素原子、フッ素原子、
 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C₁-C₄アルキル基又
 はOR' (R'は水素原子又はC₁-C₄アルキル基を示す。)を
 示す。)で置換されている。

【0019】Arの具体例としては、下記Q1~Q33で
 示したピリジル基及び置換フェニル基等が挙げられる。

【0020】以上、各置換基の具体例を挙げたが、本発
 明はこれら具体例によって何ら限定されるものではない。

【0021】尚、上記説明において、nはノルマル、iは
 イソ、secはセカンダリー、tはターシャリーを意味す
 る。

【0022】一般式(I)の本発明化合物における好ま
 しい化合物としては、

(1) Xが塩素原子又は臭素原子である本発明化合物
 (I)が挙げられる。

より好ましい化合物としては、

(2) Yが直鎖上の炭素原子の1つが1個のOH基で置換
 されているC₁-C₄アルキレンであり、Z'が水素原子、ハ
 ロゲン原子又はOR'基 (R'は、水素原子又はC₁-C₄アルキ
 ル基を示す。)であり、Z'が水素原子である上記(1)
 に記載の本発明化合物(I)が挙げられる。

【0023】さらに好ましい化合物としては、

(3) Yが直鎖上の炭素原子の1つが1個のOH基で置換
 されているC₁-C₄アルキレンである上記(2)に記載の
 本発明化合物(I)。

(4) Aが水素原子又はOR' (R'は水素原子又はC₁-C₄アル
 キル基を示す。)である上記(3)に記載の本発明化合
 物(I)。

(5) Z'がフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である上
 記(4)に記載の本発明化合物(I)が挙げられる。

【0024】一般式(I)の本発明化合物には、1~6
 個の不斉炭素原子に基づく光学異性体ないし立体異性体
 が包含される。

【0025】以下、本発明化合物である一般式(I)で

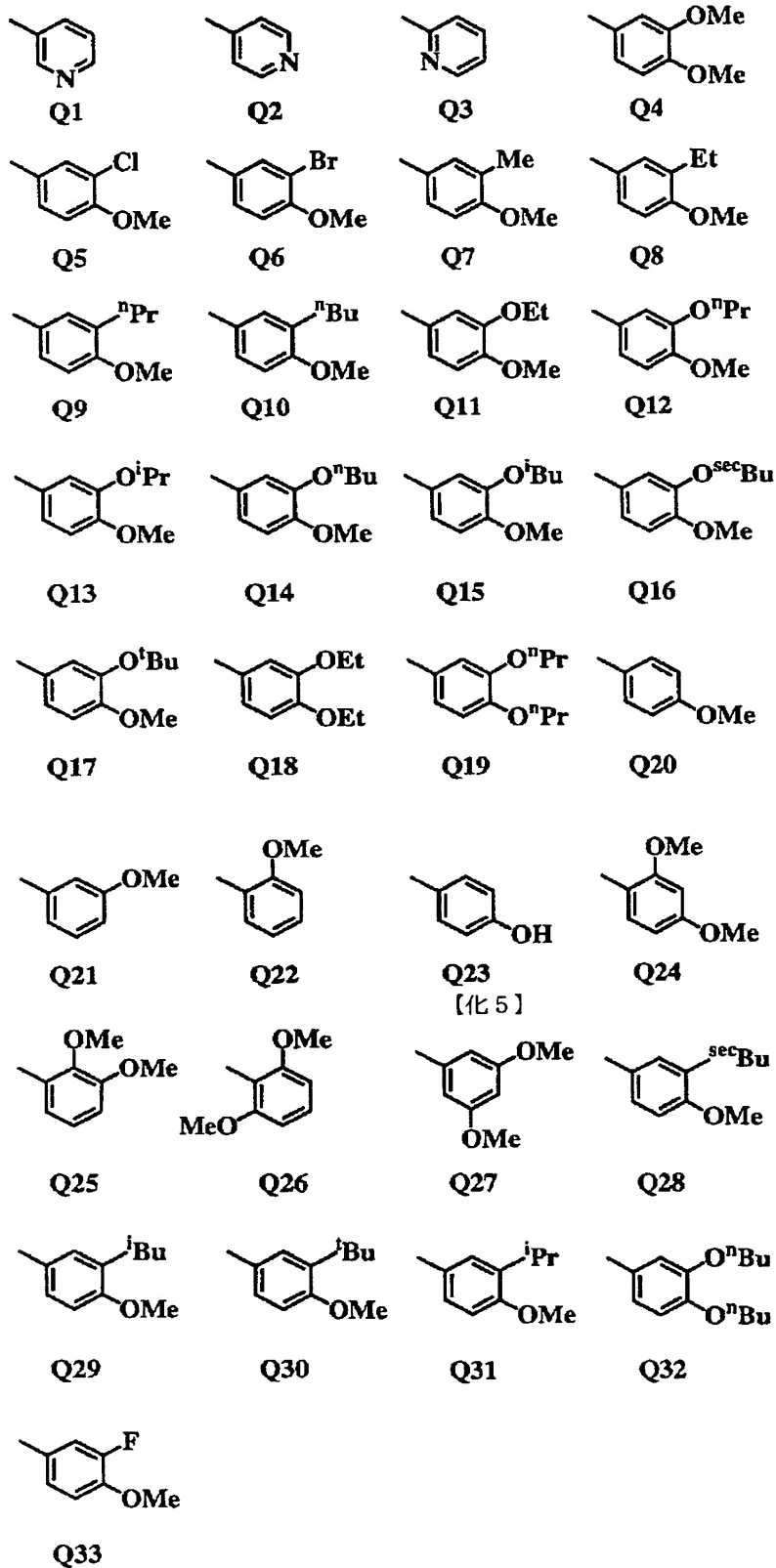
表わされる 3 (2H) -ピリダジノン誘導体及びその塩に包含される代表的化合物を表 I に例示するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0026】尚、表 I 中の n はノルマル、i はイソ、sec はセカンダリー、Me はメチル基、Et はエチル基、Pr はブ*

* ロピル基、Bu はブチル基、Ph はフェニル基を意味する。
又、表 I 中の Q 1 ~ Q 33 は次の式で表わされる基である。

【0027】

【化 4】



【0028】

【化 5】

【0029】表 I

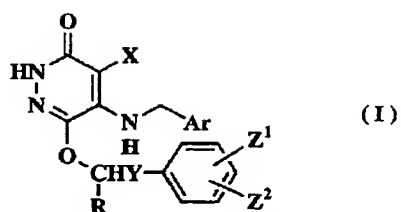
【0030】

【化6】

* 【0031】

【表1】

*



No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
1	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
2	Br	Q4	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
3	Br	Q2	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
4	Br	Q3	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
5	Br	Q5	H	CH ₂ CH (OH)	4-Br	H
6	Br	Q6	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
7	Br	Q7	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
8	Br	Q8	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
9	Br	Q9	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
10	Br	Q10	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
11	Br	Q11	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
12	Br	Q12	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
13	Br	Q13	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
14	Br	Q14	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
15	Br	Q15	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
16	Br	Q16	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
17	Br	Q17	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
18	Br	Q18	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
19	Br	Q19	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
20	Br	Q20	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
21	H	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
22	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	H	H
23	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	3-Me	4-Me

【0032】

【表2】

No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
24	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-Et	H
25	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁿ Pr	H
26	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁱ Pr	H
27	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁿ Bu	H
28	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁱ Bu	H
29	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁿ Oct Bu	H
30	Cl	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁱ Bu	H
31	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	3-OMe	4-OMe
32	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-OEt	H
33	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4- ⁿ Pr	H

34	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-O ⁱ Pr	H
35	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-O ⁿ Bu	H
36	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-O ⁱ Bu	H
37	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-O ^s Bu	H
38	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	4-O ⁱ Bu	H
39	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	2-O ⁱ Pr	4-OMe
40	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OH)	3-Cl	4-Cl
41	Br	Q1	Me	(CH ₂) ₂ CH (OH)	H	H
42	Br	Q4	H	(CH ₂) ₃ CH (OH)	H	H
43	Br	Q4	H	(CH ₂) ₄ CH (OH)	H	H
44	Br	Q4	H	(CH ₂) ₅ CH (OH)	H	H
45	Br	Q4	H	CH (OH) CH ₂	H	H
46	Br	Q4	H	CH (OH) (CH ₂) ₂	H	H

【0033】

【表3】

No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
47	Br	Q4	H	CH (OH) (CH ₂) ₃	H	H
48	Br	Q4	H	CH (OH) (CH ₂) ₄	H	H
49	Br	Q4	H	CH (OH) (CH ₂) ₅	H	H
50	Br	Q4	H	CH ₂ CH (OH) CH ₂	4-Cl	H
51	Br	Q4	H	(CH ₂) ₂ CH (OH) CH ₂	4-Cl	H
52	Br	Q4	H	(CH ₂) ₂ CH (OH) (CH ₂) ₂	4-Cl	H
53	Br	Q4	H	CH (Me) CH (OH)	4-Cl	H
54	Br	Q4	H	CH (OH) C (Me) ₂	4-Cl	H
55	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OMe)	4-Cl	H
56	Br	Q1	H	CH ₂ CH (OMe) CH ₂	4-Cl	H
57	Br	Q4	H	CH (OMe) CH ₂	4-Cl	H
58	Br	Q4	H	CH ₂ CH (OEt)	4-Cl	H
59	Br	Q4	H	CH ₂ CH (O ⁿ Pr)	4-Cl	H
60	Br	Q4	H	CH ₂ CH (O ⁿ Bu)	4-Cl	H
61	H	Q4	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
62	Br	Q4	Et	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
63	Br	Q4	ⁿ Pr	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
64	Br	Q4	H	CH ₂ CMe (OH) CH ₂	4-Cl	H
65	Br	Q1 · HCl	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
66	Br	Q21	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
67	Br	Q22	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
68	Br	Q23	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
69	Br	Q24	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H

【0034】

【表4】

No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
70	Br	Q25	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
71	Br	Q26	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
72	Br	Q27	H	CH ₂ CH (OH)	4-Cl	H
73	Br	Q28	H	CH ₂ CH (OH) 50	4-Cl	H

13						14	
74	Br	Q29	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
75	Br	Q30	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
76	H	Q31	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
77	Br	Q1	H	C(Et) ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
78	Br	Q1	H	C(ⁱ Pr) ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
79	Br	Q32	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
80	Br	Q1	ⁿ Bu	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H	
81	Br	Q1	H	CH(OH)	4-Cl	H	
82	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	OH	H	

*【表 5】

【0035】

*

No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
83	Cl	Q1	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
84	Cl	Q4	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
85	Br	Q1	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
86	Br	Q4	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
87	Cl	Q1	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
88	Br	Q4	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
89	Cl	Q1	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
90	Br	Q4	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
91	Br	Q1	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
92	Br	Q1·HCl	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
93	Br	Q1·HCl	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
94	Br	Q1	H	CH(OH)CH ₂	4-Cl	H
95	Br	Q1	H	^{*S} CH(OH)CH ₂	4-Cl	H
96	Br	Q1	H	^{*R} CH(OH)CH ₂	4-Cl	H

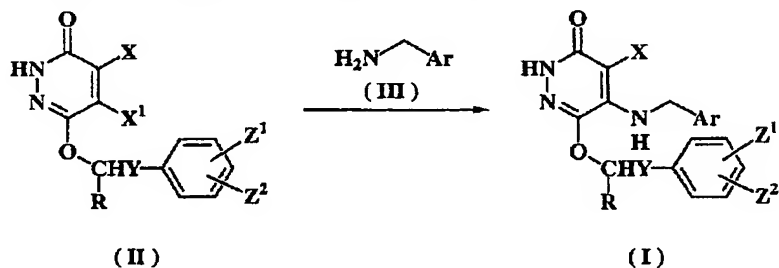
【0036】以下、本発明化合物の製造法について説明する。本発明化合物の一般式 (I) の 3 (2H) -ピリダジノン誘導体及びその塩は、たとえば以下の反応式 (1) ~ (2) で示される方法によって製造することが※

※できる。

【0037】反応式 (1)

【0038】

【化 7】



【0039】(式中、X'は塩素原子又は臭素原子を示し、R、X、Y、Z¹、Z²、Arは前記に同じ。)

【0040】反応式 (1) による製造法は、一般式 (I) で表わされる 5-ハロ-3 (2H) -ピリダジノン化合物と、一般式 (III) のアリール (aryl) メチルアミ

ン誘導体又はその塩とを必要に応じ、ハロゲン化水素除去剤の存在下、不活性な溶媒中で反応させることによって一般式 (I) の化合物を製造する方法である。

【0041】反応に用いられる溶媒としては、不活性なものなら何でもよく、例えばエーテル系溶媒 (テトラヒ

ドロフラン、1,4-ジオキサン等)、アミド系溶媒(ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール等)、有機アミン系溶媒(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノエタノール、トリエタノールアミン等)、水、炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ヘプタン等)等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができるが、特に好ましくはエーテル系溶媒、アミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アルコール系溶媒、有機アミン系溶媒、水等の極性溶媒、あるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0042】好ましいハロゲン化水素除去剤としては、反応に関与せず、ハロゲン化水素をトラップしうるものであれば何でもよく、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノエタノール、ピリジン等の有機塩基を挙げることが

【0043】又、原料である一般式(III)のアリールメチルアミン誘導体それ自体をハロゲン化水素除去剤として過剰量用いても差し支えない。

*【0044】反応温度としては、通常10℃から反応に用いる溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

【0045】原料のモル比は任意に設定することができるが、一般式(III)のアリールメチルアミン誘導体又はその塩を一般式(II)の5-ハロ-3(2H)-ピリダジノン誘導体に対して通常1~10倍モル、好ましくは1.2~5倍モル使用すれば十分である。

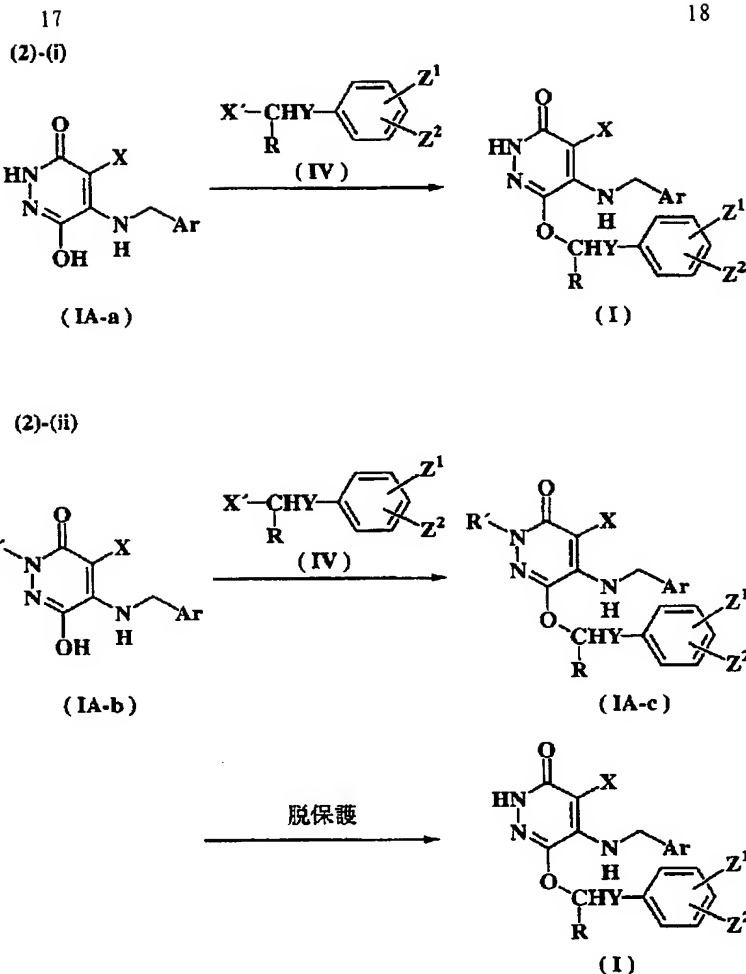
【0046】一般式(II)の5-ハロ-3(2H)-ピリダジノン誘導体は、例えば下記の公知の製造方法又は公知の有機反応を応用することにより製造することができる。即ち、一般式(II)の5-ハロ-3(2H)-ピリダジノン誘導体は文献c及びdに記載の方法を利用しないし応用することにより製造することができる。

【0047】反応式(1)における一般式(III)のアリールメチルアミン誘導体又はその塩のうち市販品として入手できないものについては、特開昭61-267560号又は欧州特許186817号に記載の方法に準じて製造することができる。生成する一般式(I)の化合物の精製方法としては、分別再結晶又はシリカゲルを用いた各種のクロマトグラフィー等の有機合成上それ自体公知の手法を採用することができる。

【0048】反応式(2)

【0049】

【化8】

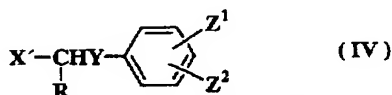


【0050】（式中、X'はp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などの脱離性官能基を示し、R'は保護基を示し、R、X、Y、Z¹、Z²、Arは前記に同じ。）

【0051】反応式（2）は、一般式（IA-a）又は一般式（IA-b）の6-ヒドロキシ-5-アリールメチルアミノ誘導体を

【0052】

【化9】



【0053】で表わされる反応性誘導体（IV）と反応させて、一般式（I）の本発明化合物を製造する方法である。本反応の原料となる一般式（IA-a）で表わされる6-ヒドロキシ-5-アリールメチルアミノ誘導体は、文献cに記載の方法を利用しないし応用して製造することができる。

【0054】本反応による（I）の合成は、（2）-（i）に示す2位が水素の直接法その他、反応式（2）-（ii）のように2位がR'基によって保護された一般式（IA-b）の6-ヒドロキシ-5-アリールメチルアミノ誘導体を用いて、まず一般式（IA-c）の化合物に誘導

後、R'基の脱保護を行なう製造法を採用することもできる。

【0055】保護基R'としては、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、2-トリメチルシリルエトキシメチル基、(Me₃SiCH₂CH₂OCH₂-)、ピバロイルオキシメチル基、(Me₃CCO₂CH₂-)、ベンジルオキシメチル基、(PhCH₂OCH₂-)、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、(MeOCH₂-)、CO₂R'（R'は低級アルキル基を意味する。）等が好ましく用いられる。

【0056】保護基R'の脱保護は、それぞれの保護基で通常用いられる脱保護条件を使用することによって容易に達成することができる。本反応は、通常炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム等の無機塩基あるいはトリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン等の有機塩基の存在下行うことができる。

【0057】反応溶媒としては、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン等）、アミド系溶媒（ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルアセトアミド等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール等）、水等及びこれらの混合溶媒が好適に用いられる。

【0058】反応温度としては、通常0℃から溶媒の沸

点までの範囲を採用することができる。

【0059】原料のモル比は任意に設定できるが、一般式(IV)で表わされる反応性誘導体を一般式(IA-a)及び(IA-b)の化合物に対して1~5倍モル使用すれば十分である。

【0060】目的物の単離精製方法としては、反応式(1)における方法に準ずることができる。なお、一般式(I)において光学活性な3(2H)-ピリダジノン誘導体を製造する場合は、例えば反応式(1)ないし(2)で得られる最終のラセミ3(2H)-ピリダジノン誘導体(I)を、自体公知の方法により光学分割するか、それぞれの反応において光学活性中間体(II)、(IV)又は(IA-c)を用いることによって効率よく製造できる。

【0061】本発明の一般式(I)の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙

げることができる。

【0062】本発明化合物を含有する上記の薬学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1~99.5%、好ましくは約0.5~95%を含有する。

【0063】本発明化合物又は本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的に活性な化合物を含ませることができる。又は、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

【0064】本発明化合物の臨床的投与量は、年齢、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.003~1.5g好ましくは0.01~0.6g程度である。しかし、必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。本発明化合物は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

【0065】即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、澱粉、マンニト；結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

【0066】注射剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性化剤、例えばソルビタン脂肪酸

エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

【0067】坐剤は、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナット油等を使用して調製される。

【0068】

【実施例】

実施例(合成例、製剤例、試験例)

以下、本発明について、実施例(合成例、製剤例、試験例)を挙げて詳述するが、本発明はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

【0069】尚、合成例中の「MS」の記号は、「質量スペクトル」を表す。

【0070】合成例

参考例1

1-(4-クロロフェニル)-1,3-プロパンジオール
-30℃に冷却したエチル-4-クロロベンゾイルアセテート 5.0gの塩化メチレン 100ml溶液に、ジイソプロピルアルミニウムハイドライド(1.0mol/lトルエン溶液) 77.3mlを加え、30分間攪拌する。3時間かけて室温まで昇温させた後、メタノール 4.14g、水 24.3gを注意深く加え、さらに1.5時間攪拌する。沈殿物を濾別後、濾液を濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、微黄色油状物として標題化合物 2.45gを得た。

【0071】参考例2

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル-1-ートシレート
-20℃に冷却した、1-(4-クロロフェニル)-1,3-プロパンジオール 2.30g、ピリジン 20mlの混合液にp-トルエンスルホンクロライド 2.58g、ピリジン 5mlの混合液を加え、0℃で4時間攪拌した後、室温まで戻し更に1時間攪拌する。再び-20℃に冷却し、希塩酸を白沈が生じるまで加えた後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製し、微黄色油状物として標題化合物 3.31gを得た。

【0072】参考例3

4,5-ジブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ]-3(2H)ピリダジノン

4, 5-ジブロモ-3, 6-ジヒドロキシピリダジン 3.86 g, 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル-1-トシレート 3.25 g, トリエチルアミン 1.25 g, 及び N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml の混合液を 60℃ にして 12 時間撹拌する。減圧下溶媒を留去し、得られる残留物に水を注ぎ、100℃ に加熱して溶解させた後、放冷して析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥する。得られる結晶をメタノール-水より再結晶し、更にメタノールで洗浄し、融点 232~239℃ の白色結晶として標題化合物 1.55 g を得た。

MS (m/e): 436 (M⁺), 420, 359, 271, 141 (100%), 133, 77.

【0073】参考例 4

(2S, 3R)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-エポキシ-1-プロパノール
-70℃ に冷却したチタニウムテトライソプロポキシド 10.98 g の塩化メチレン溶液 520 ml に D-
(-)-ジエチルタータレート 12.07 g の塩化メチレン溶液 12 ml を滴下し、20 分撹拌後 p-クロシ
ンナミルアルコール 12.9 g の塩化メチレン溶液 25 ml を滴下し 20 分撹拌する。その後 t-ブチルハイド
ロパーオキシド 42.0 ml (3.67 mol/l 塩
化メチレン溶液) を滴下し、-70℃ で 1.5 時間、-
40℃ 2 時間、-20℃ 1.5 時間、更に -10℃ まで
1 時間で昇温し、同温で 2 時間撹拌する。再び -20℃
に冷却し硫酸鉄 7 水和物 38.5 g、クエン酸 1 水和物
15.4 g の水溶液 150 ml を 5℃ 以下で 0.5 時間
かけて滴下する。0℃ で 0.5 時間激しく撹拌後セラ
イト濾過する。濾液を分液し、塩化メチレンで再抽出した
後、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
水、飽和食塩水で洗浄する。溶媒留去後、残留物をジエ
チルエーテルに溶解し硫酸ナトリウム、活性炭を入れて
0.5 時間放置する。それらをセライト濾過し、そのエ
ーテル溶液を氷冷後、1N-水酸化ナトリウム水溶液 1
72 ml を加え 1 時間激しく撹拌する。分液後、有機層
を水 (2 回)、飽和食塩水で洗浄し活性炭処理後セラ
イト濾過する。溶媒留去した残留物をシリカゲルクロマト
グラフィー (溶出液; メタノール/クロロホルム=1/
99) で精製した後、シクロヘキサンより結晶化し、
[α]_D²⁵ +39.42° (クロロホルム, c 1.
042) の白色結晶として標題化合物 6.35 g を得
た。

【0074】参考例 5

(1S)-1-(4-クロロフェニル)-1, 3-プロ
パンジオール
(2S, 3R)-3-(4-クロロフェニル)-2, 3-
エポキシ-1-プロパノール 15.0 g のジメトキシ
エタン溶液 500 ml を -25℃ に冷却し、レッドア
ール溶液 (3.4 mol/l トルエン溶液) 25.1 ml

1 を 0.5 時間かけて滴下する。-20℃ で 2 時間撹拌
後、0℃ まで 1 時間かけて昇温し、ジエチルエーテル 3
00 ml を加える。5℃ 以下を保ちながら 2N-塩酸 1
00 ml を滴下し 15 分撹拌後、セライト濾過する。更
に、酢酸エチル 100 ml を加え、分液し酢酸エチルで
再抽出した後、有機層を合わせて硫酸ナトリウム乾燥し
セライト濾過する。濾液を溶媒留去し、得られる残留物
をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; メタ
ノール/クロロホルム=5/95) により精製する。本
品を結晶化させ、白色結晶として標題化合物 14.56
g を得た。

【0075】参考例 6

(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキ
シプロピル-1-トシレート
-30℃ に冷却した (1S)-1-(4-クロロフェ
ニル)-1, 3-プロパンジオール 14 g、ピリジン 12
6 ml の混合液に p-トルエンスルホンクロライド 1
8.5 g、ピリジン 37 ml の混合液を滴下し、室温で
3 時間撹拌する。再び -30℃ に冷却し、6N-塩酸 3
36 ml を加え、室温に戻し酢酸エチルで抽出する。抽
出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒
を留去し、得られる残留物をシリカゲルクロマトグラ
フィー (溶出液; n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に
より精製し、微黄色油状物として標題化合物 22.8 g
を得た。

【0076】参考例 7

4, 5-ジブロモ-6-[(3S)-3-(4-クロロ
フェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ]-3(2
H)ピリダジノン
4, 5-ジブロモ-3, 6-ジヒドロキシピリダジン 2
7.1 g, (3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-
ヒドロキシプロピル-1-トシレート 22.8 g, ト
リエチルアミン 8.8 g, N, N-ジメチルホルムアミ
ド 286 ml の混合液を 70℃ で 5 時間撹拌する。減
圧下溶媒を留去し、得られる残留物に酢酸エチル 100 ml
、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 10
0 ml を加え室温 1 時間、氷冷下 1 時間撹拌した後、析
出した結晶を濾取、減圧乾燥し、白色結晶として標題化
合物 14.65 g を得た。

【0077】実施例 1

4-ブロモ-6-[(3-(4-クロロフェニル)-3-
ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメ
チルアミノ)-3(2H)ピリダジノン (化合物 1)
4, 5-ジブロモ-6-[(3-(4-クロロフェニル)-
3-ヒドロキシプロピルオキシ)-3(2H)ピリ
ダジノン 1.50 g, 3-ピコリルアミン 1.48
g, メタノール 45 ml, 及び水 5 ml の混合物を
撹拌下終夜加熱還流する。この混合液を氷冷し、析出
した結晶を濾取、減圧下乾燥する。得られる粗結晶をメ
タノールから再結晶し、融点 212~214℃ の白色結晶

として標題化合物 1. 05 gを得た。

MS (m/e) : 464 (M'), 446, 385, 297, 217, 139, 111, 92 (100%), 77.

【0078】実施例2

4-ブプロモ-6-〔3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノン 塩酸塩(化合物65)

4-ブプロモ-6-〔3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノン 1.0 g, 1N塩酸 3ml, 水 12ml, 及びエタノール 5mlの混合物を50℃で30分間攪拌する。この混合液を氷冷し、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより、融点206~212℃の白色結晶として標題化合物 856mgを得た。

MS (m/e) : 464 (M'-HCl), 446, 385, 367, 297, 217, 141 (100%), 111, 91, 77.

【0079】実施例3

4-ブプロモ-6-〔3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-3(2H)ピリダジノン(化合物2)

実施例1と同様にして、4, 5-ジブプロモ-6-〔3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-3(2H)ピリダジノン 300mg, 3, 4-ジメトキシベンジルアミン 228mg, トリエチルアミン 69mgより、融点190~196℃白色結晶として標題化合物 246mgを得た。

MS (m/e) : 523 (M'), 446, 277, 169, 151 (100%)

【0080】実施例4

4-ブプロモ-6-〔(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノン *

錠 剤

化合物No. 1	10	g
乳 糖	20	g
澱 粉	4	g
澱 粉(のり用)	1	g
ステアリン酸マグネシウム	0.1	g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	7	g

上記成分を常法により混合した後、1錠中に50mgの活性成分を含有する糖衣錠とした。

カプセル剤

* (化合物91)

4, 5-ジブプロモ-6-〔(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-3(2H)ピリダジノン10.0g, 3-ピコリルアミン9.9g, メタノール40ml, 水4mlの混合物を攪拌下終夜加熱還流する。この混合液を氷冷し、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥する。得られる粗結晶をN, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルの混液から再結晶し、融点200.5~201.3℃の白色結晶として標題化合物6.28gを得た。

MS (FAB; m/e) : 465 (M+1)

【0081】実施例5

4-ブプロモ-6-〔(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノン 塩酸塩 (化合物92)

4-ブプロモ-6-〔(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノン500mgを10%HClエタノール溶液5mlに溶解した後、溶媒留去し残留物をメタノール、ジエチルエーテルから結晶化する。析出した結晶を濾取し、減圧乾燥することにより融点176~181℃の白色結晶として標題化合物433mgを得た。

【0082】実施例6

4-ブプロモ-6-〔(3R)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノン 塩酸塩 (化合物93)

(1R)-1-(4-クロロフェニル)-1, 3-プロパンジオールを原料として4-ブプロモ-6-〔(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピルオキシ〕-5-(3-ピリジリルメチルアミノ)-3(2H)ピリダジノンと同様の方法で合成した。

【0083】製剤例

製剤例1

全 量 42.1g

※ 【0084】製剤例2

※

25

化合物No. 3
乳 糖
微結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム

10 g
20 g
10 g
1 g

26

全 量 41 g

上記成分を常法により混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に50mgの活性成分を含有するカプセル剤とした。

【0085】試験例1

血小板凝集阻害作用

試験方法

ウィスター系雄性ラット（体重200～300g）又は日本白色雄性ウサギ（体重1.8kg～2.5kg）の腹部大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム1容量を入れた注射筒で9容量の血液を採取した。これを200×g、7分間室温で遠心し、多血小板血漿（PRP）を得た。さらに残渣を2,000×g、10分間遠心して乏血小板血漿（PPP）を調製した。測定にはPRPとPPPで30万/mm³に希釈したものを用いた。凝集用セルにPRPとPPPを入れ透過度測定範囲をPRPは0%、PPPは100%に調製した後、PRPに100%ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した被験薬を添加した（DMSOの最終濃度は0.25%）。37℃、900rpm、2分間インキュベーションした後、凝集剤を添加して凝集曲線を記録した。被験薬の凝集抑制作用をコントロールに対する50%凝集阻害濃度IC₅₀＊

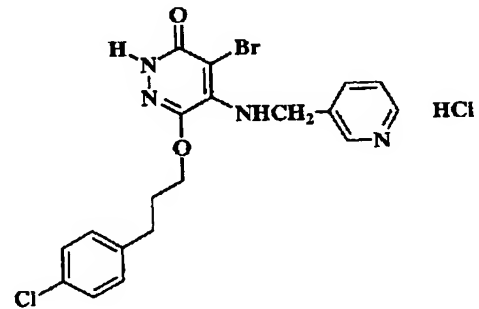
＊値（μM）で表した。凝集剤ADP及びコラーゲンは最大凝集を示す最少濃度（ADP：5～10μM；コラーゲン：2.5～10μg/ml）を用いた。尚、血小板凝集測定にはNBS HEMA TRACER 601を使用した。

【0086】試験結果

表II及びIIIに供試化合物の血小板凝集阻害作用をIC₅₀値（μM）で示した。比較例化合物としては、文献記載の下記の化合物を用いた。

【0087】

【化10】



【0088】

【表6】

表 II

供試化合物 化合物No.	ラットPRP； ADP	IC ₅₀ （μM） コラーゲン
1	0.23	0.099
2	0.072	0.19
65	0.21	0.22

【0089】

【表7】

表 III

供試化合物 化合物No.	ウサギPRP； ADP	IC ₅₀ （μM） コラーゲン
1	0.050	0.010
2	0.041	0.02
65	0.053	0.019
93	0.047	0.0097
比較例化合物 シロスタゾール	0.081 15	0.017 2.4

【0090】上記の結果、本発明化合物は比較例化合物と同程度以上の血小板凝集作用を示すことが明らかになった。

【0091】試験例2

血管拡張作用

試験方法

ウサギ胸部大動脈リング標本を用い、フェニレフリン

(10^{-5} M) 収縮に対する薬物の弛緩作用を検討した。*

* 薬物は、収縮が安定後、 3×10^{-5} Mより累積的に投与した。結果は、塩酸パパベリン (10^{-4} M) による弛緩反応を100%として表した。

【0092】試験結果

表IVに供試化合物の血管拡張作用を EC_{50} 値 (μ M) で示した。比較例化合物は試験例1と同じものを用いた。

【0093】

【表8】

表 IV

供試化合物 化合物No.	EC_{50} (μ M)
1	1.3
比較例化合物	0.4

【0094】上記の結果、本発明化合物は比較例化合物よりさらに血管拡張作用が弱く、抗血小板剤としては、副作用が低いものであることが明らかとなった。

【0095】

【発明の効果】以上の結果、本発明化合物は強力かつ広※

※ 範囲の血小板凝集阻害スペクトルを有し、さらに高い作用選択性を持ち、効力及び副作用面で有用度の高い優れた抗血小板剤になり得ることが明らかである。従って、本発明化合物は血栓性諸疾患等の疾病に対して、有用な予防及び治療薬になり得る。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
C 07 D 237:22)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 水流添 暢智

埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内 ★

★ (72) 発明者 中別府 仁

埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内

THIS PAGE BLANK (USPTO)